



TITLE:

コンパートメントモデルにおける薬物動態
の代数方程式を用いた解析 (Computer
Algebra : Design of Algorithms,
Implementations and Applications)

AUTHOR(S):

吉田, 寛; 穴井, 宏和; 堀本, 勝久

CITATION:

吉田, 寛 ...[et al]. コンパートメントモデルにおける薬物動態の代数方程式を用いた解析 (Computer Algebra : Design of Algorithms, Implementations and Applications). 数理解析研究所講究録 2007, 1568: 7-13

ISSUE DATE:

2007-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/81235>

RIGHT:

コンパートメントモデルにおける薬物動態の 代数方程式を用いた解析

吉田 寛

HIROSHI YOSHIDA*

九州大学・大学院数理学研究院・高等研究機構

FACULTY OF MATHEMATICS, ORGANIZATION FOR THE PROMOTION OF ADVANCED RESEARCH, KYUSHU UNIVERSITY

穴井 宏和

HIROKAZU ANAI†

(株) 富士通研究所/CREST, JST.

FUJITSU LABORATORIES LTD./CREST, JST.

堀本 勝久

KATSUHISA HORIMOTO‡

産業技術総合研究所

CBRC, AIST

概要

パーキンソン病のメカニズムは、放射性トレーサを用いて解析されてきた。脳内のドーパミンの濃度は、放射性トレーサを用いることで観測が可能であり、ドーパミンの動態は、コンパートメントモデルで表現することが可能である。しかし、ドーパミンの動態モデルは、厳密に解けるものの、その解は、複数の畳み込み積分を含んだ著しく複雑なものであった。このような、解の複雑さのため、求めるべき反応定数は、様々な過程や近似の元で推定され、また一部の定数が近似的に求められるだけであった。

本稿では、連立微分方程式をラプラス変換することにより、グレブナ基底が適用できる代数方程式にして、コンパートメントモデルを解析した。これにより、反応定数に関する厳密な関係式を用いて、効率的に、かつ、近似を用いることなく、定数を決定することが可能となった。

1 導入

パーキンソン病は、脳内でのドーパミンの代謝異常だと考えられており、PET-放射性トレーサによる診断が可能な病気の一つである。また、診断に必要な反応定数は、コンパートメントモデルにおける定数として表現される。ドーパミンの動態を測定するアプローチとして大きく二つの立場がある。一つは、脳内の一組織における放射性トレーサ FDOPA の動態データと動脈血を採取したデータを組み合わせる（採血アプローチ）手法であり、もう一つは、採血をしない（非採血アプローチ）代りに、脳内の二つの組織における FDOPA の動態データを組み合わせる手法である。どちらのアプローチにおいても、系は連立微分方程式で表され、厳密に解くことができるのであるが、反応定数を推定するための式は、複雑な式の畳み込み積分を何重にも含むという非常に複雑なものである。

このような、反応定数決定における解析的な困難を克服するために、コンパートメントモデルでは、従来から、Patlak Analysis (PB85; PBF83) と Logan Analysis (LFV*90) が用いられてきた。両手法とも、様々な近似と仮定が前提としているのに加えて、系が平衡に近づいたとき、定数のある組み合わせ（積分を含む）の関係が直線になることを利用して、値を推定しようというものであった（これを Graphical analysis という）(LFV*96; PB85)。しかし、Graphical analysis には難点があった。例えば、採血アプローチの場合、患者への負担が大きだけでなく、採血することにより PET 測定との時間差やコンタミが避けられず、正確な測定の障害となっていた。また、非採血アプローチの場合でも、導出される式が非常に複雑になるため、多くの近似と仮定が必要であった。このように、二つのアプローチの間には、トレードオフの関係が存在した。

*phiroshi@math.kyushu-u.ac.jp

†anai@jp.fujitsu.com

‡k.horimoto@aist.go.jp

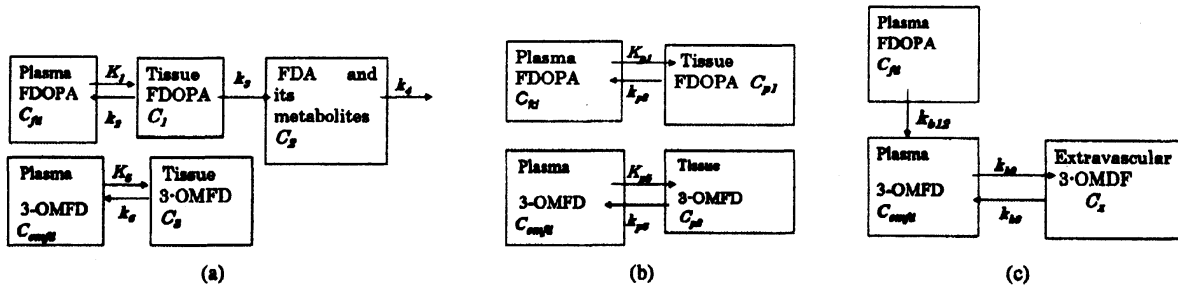


図 1: 本稿での、放射性トレーサの動態を表すコンパートメントモデル。Huang et al. (HYB+91) によって導入された。(a) A-tissue モデル (b) B-tissue モデル (c) 血漿中での FDOPA から 3-OMFD への代謝と血管外での動態を表すモデル (C-Blood モデル)

本稿では、代数的手法を用いることにより、非採血アプローチにおいても、FDOPA 動態に関する反応定数を効率的に導出できることを示す。ポイントは、微分方程式が代数方程式に変換され、また、それによってグレンナ基底計算が可能となっていることにある。これにより、非採血で、しかも近似や仮定なしに反応定数を効率的に決定することに成功している。

2 モデルと手法

放射性トレーサの FDOPA とその代謝産物の動態を表すコンパートメントモデルを導入する。さらに、それに対応する微分方程式を記述し、それを記号計算に適した代数方程式に変換する。

2.1 コンパートメントモデル

コンパートメントモデル (A)、(B) を FDOPA とその代謝産物である 3-OMFD の動態を表現するために図 1(a) と (b) で示されるように導入する。簡単のために、A-、B-tissues を図 1(a) と (b) で表すことが出来るような動態をもつ組織と定義する。実際の脳内では、A-、B-tissues は、caudate と cerebral cortex に対応している (HYB+91; CG98)。さらに、血漿中の FDOPA と 3-OMFD と血管外の 3-OMFD の関係 (動態) は、図 1(c) で示されるようなコンパートメントモデル (C) で表されるとする。

2.2 動態方程式

図 1 で示された動態モデルに従って、以下のような連立微分方程式を得る。

Time (A-Tissue)

$$\begin{cases} dC_1/dt = K_1 C_{fd}(t-\tau)\theta(t-\tau) - (k_2 + k_3)C_1 \\ dC_2/dt = k_3 C_1 - k_4 C_2 \\ dC_3/dt = K_5 C_{omfd}(t-\tau)\theta(t-\tau) - k_6 C_3 \end{cases} \quad (1)$$

Time (B-Tissue)

$$\begin{cases} dC_{p1}/dt = K_{p1} C_{fd}(t-\tau)\theta(t-\tau) - k_{p2} C_{p1} \\ dC_{p2}/dt = K_{p5} C_{omfd}(t-\tau)\theta(t-\tau) - k_{p6} C_{p2} \end{cases} \quad (2)$$

Time (C-Blood (Plasma))

$$\begin{cases} dC_{omfd}/dt = k_{b12} C_{fd} - k_{b2} C_{omfd} + k_{b3} C_x \\ dC_x/dt = k_{b2} C_{omfd} - k_{b3} C_x \end{cases} \quad (3)$$

ここで、コンパートメントモデル (A),(B),(C) においては、初期時間 $t = 0$ には、放射性トレーサ及び、その代謝産物は存在しないと考えられるから、初期値は全て、ゼロと仮定できる。しかし、観測される血液データ (C) と脳内の組織 (A) と (B) の間には、その到達するまでの時間差 τ が存在する。換言すると、 τ は、(A),(B) と (C) のスタート時間のずれを表している。これらより、項 $C_{fd}(t-\tau)\theta(t-\tau)$ と $C_{omfd}(t-\tau)\theta(t-\tau)$ が生じる。ここで、 $\theta(t)$ は単位ステップ関数であり、

$$\theta(t) = \begin{cases} 0 & (t < 0) \\ 1 & (t > 0). \end{cases}$$

と定義される。

Time A-、B-tissues と C-blood 動態モデルは、ラプラス空間上では以下のように表される。

Laplace (A)

$$\begin{cases} sL[C_1] = K_1 e^{-\tau} L[C_{fd}] - (k_2 + k_3)L[C_1] \\ sL[C_2] = k_3 L[C_1] - k_4 L[C_2] \\ sL[C_3] = K_5 e^{-\tau} L[C_{omfd}] - k_6 L[C_3] \end{cases} \quad (4)$$

Laplace (B)

$$\begin{cases} sL[C_{p1}] = K_{p1} e^{-\tau} L[C_{fd}] - k_{p2} L[C_{p1}] \\ sL[C_{p2}] = K_{p5} e^{-\tau} L[C_{omfd}] - k_{p6} L[C_{p2}] \end{cases} \quad (5)$$

Laplace (C)

$$\begin{cases} sL[C_{omfd}] = k_{b12} L[C_{fd}] - k_{b2} L[C_{omfd}] + k_{b3} L[C_x] \\ sL[C_x] = k_{b2} L[C_{omfd}] - k_{b3} L[C_x], \end{cases} \quad (6)$$

ここで、 $L[f]$ は、 f のラプラス変換を示している。このように、連立微分方程式はラプラス空間上では、代数方程式で表される。

2.3 厳密解

非採血アプローチにおいては、PET 測定で得られるデータは、組織中の全放射線量: $C_s(t) = C_1(t) + C_2(t) + C_3(t)$ と $C_c(t) = C_{p1}(t) + C_{p2}(t)$ だけに限定される。ここで、 $C_s(s)$ と $C_c(s)$ は、それぞれ、 $C_s(t)$ と $C_c(t)$ のラプラス変換を表すとする。Laplace (A),(B),(C) を連立させて解くと、 $C_s(s)$ と $C_c(s)$ の厳密な関係式が以下のように求まる。

$$\frac{C_s(s)}{C_c(s)} = \frac{(s + k_{p2})(s + k_{p6})}{(s + k_2 + k_3)(s + k_4)(s + k_6)} \times \frac{K_5 k_{b12}(s + k_2 + k_3)(s + k_4)(s + k_{b3}) + s K_1(s + k_3 + k_4)(s + k_6)(s + k_{b2} + k_{b3})}{K_{p5} k_{b12}(s + k_{b3})(s + k_{p2}) + s K_{p1}(s + k_{b2} + k_{b3})(s + k_{p6})} \quad (7)$$

$C_s(s)/C_c(s)$ は、このように、 s に関する有理関数であり、グレブナ基底等の記号計算の手法を適用することができ、本稿では、厳密かつ効率的な定数決定に繋がっている。

2.4 反応定数を決定するための手続き

反応定数を決定するための手続きは、二つのパートから成っている。一つは、放射線量の実測データの指数関数の和によるフィッティングとそのラプラス変換であり、もう一つは、式 (7) 中の反応定数の代数的手法による決定である。

2.4.1 観測データのラプラス変換

本稿では、ラプラス空間上で定数決定を行うため、実測データもラプラス変換する必要がある。 $C_{so}(t)$ と $C_{co}(t)$ を、それぞれ、A-、B-tissue で計測されたデータとする。非線形回帰にて、 $C_{so}(t)$ と $C_{co}(t)$ は、次のように指数関数の和とバックグランドとしてフィッティングできる (CT87):

$$\begin{cases} C_{so}(t) = a_1 \exp(-m_1 t) + a_2 \exp(-m_2 t) - (a_1 + a_2 + aa) \exp(-m_3 t) + aa, \\ C_{co}(t) = b_1 \exp(-l_1 t) + b_2 \exp(-l_2 t) - (b_1 + b_2 + bb) \exp(-l_3 t) + bb, \end{cases} \quad (8)$$

ここで、先述したのと同じ理由で、初期値はゼロと仮定できる、即ち、 $Cso(0) = Cco(0) = 0$ である。しかし、観測データの場合、観測上の精度またはノイズの影響で $Cso(0) \neq 0$ もしくは、 $Cco(0) \neq 0$ となることがあり、パラメータ: $a_1, b_1, aa, bb, m_1, l_1$ をフィッティングにより推定する場合に歪みが生じることがある。これを避けるために、追加のパラメータ: η を導入する。最初に、観測データを $Cso(t-\eta)$ と $Cco(t-\eta)$ でフィッティングし、その後、 η をゼロで置き換える。このようにして決定された $Cso(t)$ と $Cco(t)$ は、次のようにラプラス変換できる:

$$\begin{cases} L[Cso(t)] = \frac{a_1}{s+m_1} + \frac{a_2}{s+m_2} - \frac{a_1+a_2+aa}{s+m_3} + \frac{aa}{s}, \\ L[Cco(t)] = \frac{b_1}{s+l_1} + \frac{b_2}{s+l_2} - \frac{b_1+b_2+bb}{s+l_3} + \frac{bb}{s}. \end{cases} \quad (9)$$

ここで、 L はラプラス変換を示す。

2.4.2 代数的手法

もし、ノイズやエラーが全く無ければ、A-tissue における観測データをラプラス変換したもの $L[Cso(t)](s)$ と、B-tissue に対応するもの $L[Cco(t)]$ は、それぞれ $Cs(s)$ と $Cc(s)$ に一致する。したがって、次のようなラプラス空間上のパラメータ決定のための手続きが考えられる。

1. $L[Cso(t)]/L[Cco(t)]$ は、有理関数の形 $F(s)/G(s)$ に変換できる。ここで、 $F(s)$ と $G(s)$ は、 s に関して 5 次の多項式である。式 (7) の形より、 $-(k_2+k_3)$, $-k_4$, $-k_6$ は、 $G(s)$ の実根のどれか三つであることが分かる。同様に、 $-k_{p2}$ と $-k_{p6}$ は、 $F(s)$ の実根のどれか二つである。PET 計測において、 $F(s)$ と $G(s)$ は、両方とも 5 つの実根を持つことを証明できる (YNAH07)。
2. $-r_i (1 \leq i \leq 5)$ と $-t_i (1 \leq i \leq 5)$ を、それぞれ、 $F(s)$ と $G(s)$ の 5 つの実根とする。(1) から、 k_2+k_3 , k_4 , k_6 は、 t_i のうちどれか三つ、例えば、 t_1, t_2, t_3 である。同様に、 k_{p2} と k_{p6} は、例えば、 r_1 と r_2 である。以下の (3), (4) では、この割り当ての場合の手続きを示している。パラメータ: $k_2+k_3, k_4, k_6, k_{p2}, k_{p6}$ を、それぞれ r_i と t_i に割り当てる場合の数は、1200 通りである。その場合の数だけ、(3), (4) の手続きを実行する。
3. 残りの未決定のパラメータ $K_1/K_{p1}, K_5k_{b12}/K_{p1}, K_{p5}k_{b12}/K_{p1}, k_2, k_3, k_{b2}, k_{b3}$ は、次の連立方程式を解くことにより決定できる。

$$H(-r_3) = H(-r_4) = H(-r_5) = I(-t_4) = I(-t_5) = 0, k_2+k_3 = t_1, K_1/K_{p1} = HC(F(s))/HC(G(s)),$$

ここで、 $H(s) = K_5k_{b12}(s+k_2+k_3)(s+k_4)(s+k_{b3}) + sK_1(s+k_3+k_4)(s+k_6)(s+k_{b2}+k_{b3})$, $I(s) = K_{p5}k_{b12}(s+k_{b3})(s+k_{p2}) + sK_{p1}(s+k_{b2}+k_{b3})(s+k_{p6})$, である、 HC は、主係数を示す。この連立代数方程式を効率的に解くために、グレブナ基底を計算し、Triangular form に変換する。この操作により得られた k_{b3} に関する消去イデアルは、 s の 3 次多項式になる。これを補足 A に掲げる。

4. $Cs(s)/Cc(s)$ の分子、分母は両方とも s の 6 次多項式なのに対して、 $F(s)$ と $G(s)$ は両方とも 5 次多項式であることから、 $Cs(s)/Cc(s)$ と $F(s)/G(s)$ の類似度として、 $Cs(s)/Cc(s)$ の分子、分母の実根のうち、 $F(s)$ の $G(s)$ の実根として現れていない (割り当てられていない) ものの差を採用することできる。このような、実根は、係数比較により、次の二つと計算できる: $k_3+k_4+k_6+k_{b2}+k_{b3}+K_5k_{b12}/K_1 - (r_3+r_4+r_5)$ & $k_{b2}+k_{b3}+k_{p6}+K_{p5}k_{b12}/K_{p1} - (t_4+t_5)$ 。これら二つの実根の差を、 $diff$ として記録する。
5. 以上のように決定されたパラメータのセットを、 $diff$ によって昇順に並べ替える。さらに、経験的あるいは生理学的な規則に適合しないものは取り除いた。本稿では、以下の規則を採用した。

$$k_{p2} < k_{p6} \text{ \& } k_3 < 1. \quad (10)$$

一番目の不等式 $k_{p2} < k_{p6}$ は、FDOPA と 3-OMFD の血液脳関門に対する透過率の違いであり (HYB*91; DKGC97)、二番目の不等式 $k_3 < 1$ は経験則である。

6. 以上の手続きで求められたパラメータセットのうち、一番目 ($diff$ が最小) のセットを結果とする。

この代数的手法を用いて、PET 実験や生理学的知見と適合するような反応定数のセットを効率的に決定することが出来た。

表 1: 非線形回帰によって得られたパラメータ

A-tissue ($C_{so}(t-\eta)$)	a_1	a_2	aa	m_1	m_2	m_3	η
Control	-0.0660074	-4.66107	0.153617	2.31191	0.0399169	0.038911	0.893464
PD patient	-0.10455	-3.02326	0.0588441	0.275661	0.0183807	0.0166495	-1.49546
B-tissue ($C_{co}(t-\eta)$)	b_1	b_2	bb	l_1	l_2	l_3	η
Control	-0.0826722	-0.11201	0.058033	1.31972	0.16269	0.021298	0.298255
PD patient	-0.0928105	-0.107709	0.0252521	2.05784	0.113904	0.0105398	-0.267787

表 2: 非採血アプローチ、代数的手法 (§2.4.2) で導出された反応定数。括弧内の数字は、採血アプローチ、Patlak analysis で得られた k_4 の値

Kinetic constants	k_2	k_3	k_4	k_5	k_{p2}	k_{p6}	k_{b2}	k_{b3}
Control	0.0968	0.220	0.00674 [0.011 ± 0.003]	0.0389	0.0213	1.32	0.0525	0.00122
PD Patient	0.000818	0.0176	0.0166 [0.016 ± 0.004]	0.276	0.00231	0.0646	0.0276	0.112
(続き)	K_1/K_{p1}	K_5k_{b12}/K_{p1}	$K_{p5}k_{b12}/K_{p1}$					
Control	1.29	0.0466	0.979					
PD Patient	0.165	0.291	0.120					

3 結果

A-, B-tissues の実測データとして、Cumming and Gjedde (CG98, p.52, Fig. 4) 中のグラフよりサンプリングデータを抽出した。そこでは、A-, B-tissue は、caudate と cerebral cortex にそれぞれ対応している。最初に、健康者とパーキンソン病患者の A-, B-tissue における ^{18}F の放射線データを指数関数の和 $C_{so}(t-\eta)$ と $C_{co}(t-\eta)$ としてフィッティングする。こうして得られたパラメータ $a_i, b_i, aa, bb, m_i, l_i$ を表 1 に掲げる。

表 1 中のパラメータを用いて、§2.4.2 で述べた代数的手法を用いて反応定数を決定した。表 2 から、過去の研究 (CG98) と比べてとき、本稿の代数的手法により、健康者と患者の反応定数の大部分を導出することに成功していることが分かる。 k_4 は、パーキンソン病診断の一手法であり、過去の研究で導出された値と、本稿で導出された値は、適合していた。このことは、非採血アプローチの本代数的手法で、定数を決定することに成功していることを示している。

4 議論

本稿では、ラプラス空間上で表現された式 (7) を導出した。このことによって、FDOPA モデルにおいて、反応定数を効率的に決定することが可能になった。対照的に、従来の方法では、系が平衡に近づいたときに初めて適用することが可能であり、しかも、定数を決定するためには、様々な近似や微小項の無視が必要であった (GGC01)。例えば、caudate (本稿では、A-tissue に対応) でさへ、一つの組織のコンパートメントしてモデル化されている (KKNS*03)。しかも、平均値での代替や微小項の無視が、 t の空間では、非常に複雑な式のためにパラメータ推定では必須であった。本稿の代数的手法は、この難点を克服している。

ラプラス空間上の式は、簡潔に表現された代数方程式であり、グレブナ基底を予め計算しておくことにより、効率的なパラメータ決定が可能になっている (Intel(R) Xeon(R) CPU 2.33GHz にて約 10 秒)。比較のため、式 (7) の t 空間での表現を次に示す。

$$\begin{aligned}
 Cs(t) &= Cc(t) \otimes Y_1(t) \otimes Y_2(t), \\
 \text{with } Y_1(t) &= \frac{(k_2 + k_3 - k_{p2})(k_2 + k_3 - k_{p6})}{(k_2 + k_3 - k_4)(k_2 + k_3 - k_6)} e^{-(k_2 + k_3)t} - \frac{(k_4 - k_{p2})(k_4 - k_{p6})}{(k_2 + k_3 - k_4)(k_4 - k_6)} e^{-k_4 t} - \frac{(k_6 - k_{p2})(k_6 - k_{p6})}{(k_2 + k_3 - k_6)(k_6 - k_4)} e^{-k_6 t}, \\
 Y_2(t) &= \text{非常に複雑な形,}
 \end{aligned} \tag{11}$$

ここで、 \otimes は、畳み込み積分を示す。 $Y_2(t)$ 全体は、URL:

<http://www.math.kyushu-u.ac.jp/~phiroshi/pet/Y2.pdf>.

にて閲覧可能である。重要な点は、微分方程式を解くこと及びパラメータ決定をラプラス空間上で行ったことである。一般的に、 t の空間上では、外力がある場合 (本稿では、C-Blood モデルの C_{fd} に対応)、解には、畳み込みが含まれる。一方、ラプラス空間では、畳み込み積分は、単純な掛け算の形で表すことができ、解は、多項式の形で表現でき、様々な記号計算の手法を用いることが出来る。

5 結論

本稿では、記号計算の一つであるグレブナ基底計算を用いて、FDOPA 動態解析を厳密にかつ効率的に実行する手法を提案した。この手法を用いることにより、患者への負担が大きい動脈血採取を省くことが可能となり、しかも、パラメータの大部分を迅速に決定することが可能となった。さらに、本手法は、近似や仮定を前提としないので、パーキンソン病診断において従来必要とされる系の平衡を待つ必要がなく、診断時間を数十分短縮できる可能性が大である。

謝辞

We wish to express our gratitude to Ms. A. Sono, Mr. S. Orii and Dr. K. Nakagawa for their supports. One of the authors (K. H.) was partly supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas "Systems Genomics" (grant 18016008) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

参考文献

- [CG98] P. Cumming and A. Gjedde. Compartmental analysis of dopa decarboxylation in living brain from dynamic positron emission tomograms. *Synapse*, Vol. 29, pp. 37–61, 1998.
- [CT87] C. Cobelli and G. Toffolo. *Theoretical aspects and practical strategies for the identification of unidentifiable compartmental systems*, chapter 8, pp. 85–91. Pergamon Press, Oxford, 1987.
- [DKGC97] P. Deep, H. Kuwabara, A. Gjedde, and P. Cumming. The kinetic behaviour of [^3H]DOPA in living rat brain investigated by compartmental modelling of static autoradiograms. *J. Neurosci. Methods*, Vol. 78, pp. 157–168, 1997.
- [GGC01] Roger N. Gunn, Steve R. Gunn, and Vincent J. Cunningham. Positron emission tomography compartmental models. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 21, No. 6, pp. 635–652, 2001.
- [HYB⁺91] S. C. Huang, D. C. Yu, J. R. Barrio, S. Grafton, W. P. Melega, J. M. Hoffman, N. Satyamurthy, J. C. Mazziotta, and M. E. Phelps. Kinetics and modeling of L-6-[^{18}F]fluoro-DOPA in human positron emission tomographic studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 11, pp. 898–913, 1991.
- [KKNS⁺03] S. Kawatsu, T. Kato, A. N.-Saito, K. Hatano, K. Ito, and T. Ishigaki. New insight into the analysis of 6-[^{18}F]fluoro-1-DOPA PET dynamic data in brain tissue without an irreversible compartment: comparative study of the Patlak and Logan analyses. *Radiation medicine*, Vol. 21, No. 1, pp. 47–54, 2003.
- [LFV⁺90] J. Logan, J. S. Fowler, N. D. Volkow, A. P. Wolf, S. L. Dewey, D. J. Schlyer, R. R. MacGregor, R. Hitzemann, B. Bendriem, S. J. Gatley, and D. R. Christman. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [^{11}C -methyl]-(-)-Cocaine PET studies in human subjects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 10, pp. 740–747, 1990.
- [LFV⁺96] J. Logan, J. S. Fowler, N. D. Volkow, G.-J. Wang, Y.-S. Ding, and D. L. Alexoff. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 16, pp. 834–840, 1996. (doi: 10.1097/00004647-199609000-00008).
- [PB85] C. S. Patlak and R. G. Blasberg. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. generalizations. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 5, pp. 584–590, 1985.
- [PBF83] Clifford S. Patlak, Ronald G. Blasberg, and Joseph D. Fenstermacher. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 3, pp. 1–7, 1983.
- [YNAH07] Hiroshi Yoshida, Koji Nakagawa, Hirokazu Anai, and Katsuhisa Horimoto. Exact parameter determination for Parkinson's disease diagnosis with PET using an algebraic approach. In *Algebraic Biology*, Vol. 2, RISC-LINZ, Austria, to appear in *Lecture Notes in Computer Science* (in press).

